

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Marcaine 5 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 5 mg bupivakainijevega klorida v obliki 5,28 mg bupivakainijevega hidroklorida monohidrata.

Ena viala vsebuje 20 ml raztopine za injiciranje oziroma 100 mg bupivakainijevega klorida v obliki bupivakainijevega hidroklorida monohidrata.

Pomožne snovi:

Odmerki zdravila Marcaine 5 mg/ml raztopina za injiciranje, ki so enaki oziroma večji od 2,9 ml vsebujejo 1 mmol natrija oziroma več kot 1 mmol natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Zdravilo Marcaine je brezbarvna raztopina za injiciranje.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Marcaine 5 mg/ml raztopina za injiciranje je indicirano za

- Kirurško anestezijo pri odraslih in otrocih, starejših od 12 let
- Obvladovanje akutnih bolečin pri odraslih in otrocih, starejših od 1 leta

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli in mladostniki (od 12. do 18. leta)

Spodnja preglednica je vodnik za odmerjanje pri najpogosteje uporabljenih tehnikah pri povprečnem odraslem. Navedene številke odražajo pričakovana povprečna območja potrebnih odmerkov. Glede dejavnikov, ki vplivajo na določeno tehniko bloka, in glede zahtev posameznih bolnikov, naj vam bodo v pomoč standardni priročniki.

Opozorilo! Pri uporabi podaljšanih blokov, ki jih dosežemo s ponavljanjem bolus injekcij, moramo upoštevati možnost toksičnih plazemskih koncentracij ali indukcije lokalne poškodbe živca.

Pri izračunu potrebnega odmerka so pomembne izkušnje zdravnika specialista in poznavanje bolnikovega fizičnega stanja. Potrebno je uporabljati najmanjše priporočene odmerke, ki so potrebni za zadostno anestezijo. Med posamezniki obstajajo razlike v začetku in trajanju delovanja.

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje za odrasle

	Koncentracija (mg/ml)	Volumen (ml)	Odmerek (mg)	Začetek delovanja (min)	Trajanje učinka (h) ³
KIRURŠKA ANESTEZIJA					
Lumbalna epiduralna aplikacija ¹⁾ Kirurški poseg	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Lumbalna epiduralna aplikacija ¹⁾ Carski rez	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Torakalna epiduralna aplikacija ¹⁾ Kirurški poseg	5,0	5-10	25-50	10-15	2-3
Kavdalni epiduralni blok ¹⁾	5,0	20-30	100-150	15-30	2-3
Veliki živčni blok ²⁾ (npr. brahialni pletež, femoralni, ishiadični)	5,0	10-35	50-175	15-30	4-8
Blok dela telesa (npr. blok manjših živcev in infiltracija)	5,0	≤ 30	≤ 150	1-10	3-8

Opombe:

1) Odmerek vključuje testni odmerek.

2) Odmerek mora biti pri velikem živčnem bloku prilagojen mestu aplikacije in stanju bolnika. Interskaleni in supraklavikularni bloki brahialnega pleteža so lahko povezani z večjo pogostostjo resnih neželenih učinkov ne glede na uporabljeni lokalni anestetik (glejte tudi poglavje 4.4).

3) Zdravilo Marcaine brez adrenalina.

Na splošno velja, da kirurška anestezija (npr. epiduralno odmerjanje) zahteva večje koncentracije in odmerke zdravila. Volumen zdravila vpliva na obseg razporejanja anestezije.

Da se izognemo intravaskularnemu injiciranju, priporočamo ponovitev aspiracije pred in med aplikacijo glavnega odmerka, ki ga je treba injicirati počasi ali v več delih s hitrostjo 25 do 50 mg/min. Ob tem je treba skrbno spremljati bolnikove življenjske funkcije in ohranjati stik hrbtenjače. Pri injiciranju epiduralnega odmerka priporočamo predhodno dajanje testnega odmerka 3 – 5 ml bupivakaina z adrenalinom. Nenamerno intravaskularno injekcijo prepoznamo po začasnem povečanju srčnega utripa, nenamerno intratekalno injiciranje pa po znakih spinalnega bloka. Ob pojavu simptomov toksičnosti je treba injiciranje takoj prekiniti (glejte poglavje 4.8.2).

Izkušnje kažejo, da povprečni odrasli dobro prenesejo odmerek 400 mg bupivakaina v 24 urah.

Pediatrična populacija od 1 do 12 let

Postopke lokalne anestezije pri pediatričnih bolnikih mora opraviti usposobljen zdravnik, ki dobro pozna to populacijo in postopek.

Uporabiti je treba najmanjši odmerek, ki zadošča za ustrezno analgezijo.

Preglednica 2: Priporočila za odmerjanje pri otrocih, starih od 1 do 12 let

	Koncentracija (mg/ml)	Volumen (ml/kg)	Odmerek mg/kg	Začetek delovanja (min)	Trajanje učinka (h)
OBVLADOVANJE AKUTNIH BOLEČIN (med ali po operaciji)					
Blok dela telesa (npr. blok manjših živcev in infiltracija)	5,0		0,5-2,0		
Periferni živčni bloki (npr. ilioingvinalni-iliohipogastrični)	5,0		0,5-2,0	a)	

a) Nastanek perifernega živčnega bloka in njegovo trajanje sta odvisna od vrste bloka in uporabljenega odmerka

Odmerjanje pri otrocih mora biti preračunano na telesno maso do 2 mg/kg.

Za penilne bloke so uporabljali bupivakain 5 mg/ml v celotnem odmerku od 0,2 do 0,5 ml/kg, kar ustreza od 1 do 2,5 mg/kg.

Varnost in učinkovitost zdravila Marcaine z adrenalinom ali brez adrenalina nista ugotovljeni pri otrocih, mlajših od 1 leta. Na voljo je le malo podatkov.

Varnost in učinkovitost intermitentnih epiduralnih bolusnih injekcij ali stalne infuzije nista ugotovljeni. Na voljo je le malo podatkov.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za bupivakain in ostale lokalne anestetike amidnega tipa ali katero koli pomožno snov.

Injiciranje bupivakaina, ki vsebuje adrenalin, v predele končnih arterij (npr. penilni blok, Oberstov blok) lahko povzroči ishemično nekrozo tkiva.

Intravenska lokalna anestezija (Bierov blok), ker lahko nenamerno uhajanje bupivakaina v krvni obtok povzroči akutne sistemske toksične reakcije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Obstajajo poročila o zastoju srca ali smrti med uporabo bupivakaina za epiduralno anestezijo ali blokado perifernega živca. V nekaterih primerih je bilo oživljanje težavno ali celo neuspešno kljub očitno ustrezni pripravi in ravnanju.

Kot drugi lokalni anestetiki ima lahko tudi bupivakain akutne toksične učinke na osrednji živčni in srčnožilni sistem, če se uporablja v postopkih z lokalnim anestetikom, kjer so dosežene velike koncentracije zdravila v krvi. To je možno predvsem v primerih nenamernega intravaskularnega injiciranja ali injiciranja v dobro prekrvavljena področja. Pri velikih sistemskih koncentracijah bupivakaina so poročali o ventrikularni aritmiji, ventrikularni fibrilaciji, nenadnem kolapsu srčnožilnega sistema in smrti.

Lokalno anestezijo vedno izvajamo le v primerno opremljenih prostorih, kjer so takoj na voljo oprema in zdravila za spremljanje in oživljanje. Pri izvajanju večjega bloka ali uporabe večjih odmerkov, morajo imeti bolniki, pred injiciranjem lokalnega anestetika, vstavljeno intravensko kanilo. Zdravnik specialist mora biti primerno izurjen in seznanjen s postopkom, ki se bo izvajal ter z diagnozo in zdravljenjem neželenih učinkov, sistemske toksičnosti ali drugih zapletov (glejte poglavje 4.8 in 4.9).

Za doseganje večjih perifernih blokov je potreben večji odmerek lokalnega anestetika, ki lahko, zlasti v dobro prekrvavljenih področjih in v bližini velikih žil, zveča tveganje za intravaskularno injiciranje in/ali hitro sistemsko absorpcijo, kar lahko povzroči velike plazemske koncentracije.

Kljub temu, da je lokalna anestezija pogosto najprimernejša tehnika v anesteziji, je potrebno nekatere bolnike posebej nadzorovati, da tako zmanjšamo možnost nastanka nevarnih neželenih učinkov, in sicer:

- Starejše bolnike in bolnike v slabem splošnem stanju.
- Bolnike z delnim ali popolnim srčnim blokom, ker lahko lokalni anestetiki zmanjšajo prevodnost miokarda.
- Bolnike z napredovalo jetrno boleznijo ali hudo okvaro delovanja ledvic.
- Bolnice v poznem obdobju nosečnosti.
- Bolnike, ki prejemajo antiaritmike skupine III (npr. amiodaron), je treba skrbno nadzorovati in spremljati z EKG, ker se lahko učinki na srce seštevajo.

Nekateri postopki lokalne anestezije lahko povzročijo resne neželene učinke, ne glede na vrsto uporabljenega lokalnega anestetika:

- Bloki osrednjega živčnega sistema lahko zavirajo delovanje srca in ožilja, še posebej ob prisotnosti hipovolemije. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem obtočil izvajamo epiduralno anestezijo s posebno previdnostjo.
- Retrobulbarne injekcije lahko redko dosežejo subarahnoidni kranialni prostor in povzročijo začasno slepoto, srčnožilni kolaps, apnejo, krče itd. Znake je potrebno takoj diagnosticirati in ustrezno zdraviti.
- Tveganje za trajne okvare delovanja očesnih mišic pri retro- in peribulbarnem injiciranju lokalnega anestetika je majhno. Glavni vzroki so poškodba in/ali lokalni toksični učinki na mišice in/ali živce. Resnost omenjene tkivne reakcije je povezana s stopnjo poškodbe, koncentracijo lokalnega anestetika in trajanjem izpostavljenosti tkiva lokalnemu anestetiku, zato je treba, tako kot pri vseh lokalnih anestetikih, uporabljati najmanjšo še učinkovito koncentracijo in odmerek lokalnega anestetika. Vazokonstriktorji in drugi dodatki lahko poslabšajo tkivne reakcije, zato jih lahko uporabljamo le, kadar so indicirani. Nenamerno injiciranje v arterijo v predelu glave in vratu, lahko tudi pri majhnih odmerkih povzroči možganske simptome.
- Paracervikalni blok lahko včasih povzroči bradikardijo/tahikardijo plodu, zato moramo spremljati zarodkovo srčno frekvenco.
- Med obdobjem trženja so bili pri bolnikih, ki so po operaciji dobivali stalno intraartikularno infuzijo lokalnih anestetikov, opisani primeri hondrolize. V večini opisanih primerov hondrolize je bil prizadet ramenski sklep. Zaradi različnih vpletenih dejavnikov in zaradi razhajanj o mehanizmu delovanja v znanstveni literaturi vzročnost ni ugotovljena. Stalno intraartikularno infundiranje ni odobrena indikacija za zdravilo Marcaine.

Epiduralna anestezija lahko povzroči hipotenzijo in bradikardijo, ki pa ju lahko zmanjšamo s predhodnim injiciranjem kristaloidnih ali koloidnih raztopin. Hipotenzijo moramo zdraviti takoj intravensko s simpatomimetiki, če je potrebno, lahko injiciranje ponovimo.

Pri intraartikularnem injiciranju bupivakaina priporočamo previdnost, kadar sumimo na prisotnost novejših večjih intraartikularnih poškodb ali pa so v sklepu pri kirurških postopkih nastale večje odprte površine, ker lahko to pospeši absorpcijo in vodi v povečane plazemske koncentracije.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Marcaine

Pri dajanju zdravila Marcaine v odmerkih enakih oziroma večjih od 2,9 ml je potrebno upoštevati, da je vsebnost natrija enaka oziroma večja od 1mmol (23 mg) in morajo to upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Marcaine nista ugotovljeni pri otrocih, mlajših od 1 leta. Na voljo je le malo podatkov.

Uporaba bupivakaina za intraartikularne bloke pri otrocih v starosti do 1 do 12 let ni dokumentirana.

Uporaba bupivakaina za velike živčne bloke pri otrocih v starosti do 1 do 12 let ni dokumentirana.

Za epiduralno anestezijo pri otrocih je treba uporabiti postopoma naraščajoče odmerke, sorazmerne z otrokovo starostjo in telesno maso, kajti zlasti epiduralna anestezija v torakalnem predelu lahko povzroči hudo hipotenzijo in prizadetost dihanja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri bolnikih, ki prejemajo druge lokalne anestetike ali zdravila, ki so strukturno sorodna lokalnim anestetikom amidnega tipa, npr. nekateri antiaritmiki, kot so lidokain, meksiletin in tokainid, je potrebna previdnost pri uporabi bupivakaina, ker se njihovi sistemski toksični učinki seštevajo. Ker specifične študije interakcij med bupivakainom in antiaritmiki skupine III (npr. amiodaron) niso bile izvedene, svetujemo previdnost (glejte poglavje 4.4).

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Utemeljeno lahko domnevamo, da so pri velikem številu nosečnic in žensk v rodni dobi uporabljali bupivakain. Do sedaj ni poročil o posebnih motnjah v reprodukciji, na primer o povečanem številu prirojenih napak.

Neželeni učinki lokalnega anestetika na zarodek, na primer zarodkova bradikardija, so najbolj izraženi pri paracervikalnem bloku. Te učinke povzročijo velike koncentracije anestetika, ki pridejo do zarodka (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Bupivakain, tako kot drugi lokalni anestetiki, lahko prehaja v materino mleko, vendar v tako majhnih količinah, da v splošnem ne predstavlja tveganja za vpliv na novorojenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Poleg neposrednega anestetičnega učinka ima lahko zdravilo Marcaine blag vpliv na psihične funkcije in koordinacijo, tudi ob odsotnosti očitne toksičnosti za osrednji živčni sistem, ter lahko začasno onemogoči gibanje in budnost.

4.8 Neželeni učinki

4.8.1 Splošno

Profil neželenih učinkov je pri zdravilu Marcaine podoben profilu drugih dolgodelujočih lokalnih anestetikov. Neželene učinke, ki jih povzroča zdravilo samo, je težko ločiti od fizioloških učinkov živčnega bloka (npr. zmanjšanje krvnega tlaka, bradikardije), dogodkov, ki jih neposredno (npr. poškodba živca) ali posredno (npr. epiduralni absces) povzroča vbod z iglo. Nevrološke poškodbe so redke, vendar dobro poznane posledice lokalne, posebno epiduralne in spinalne anestezije.

Preglednica 3: Preglednica neželenih učinkov zdravila

Neželeni učinki so navedeni po posameznih organskih sistemih in razvrščeni glede na pogostnost zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do < 1.000); zelo redki ($< 1/10.000$), neznane pogostnosti (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	Redki	alergijske reakcije, anafilaktične reakcije/šok
Bolezni živčevja	Pogosti	parestezija, omotičnost
	Občasni	znaki in simptomi toksičnosti osrednjega živčnega sistema (konvulzije, parestezija v okolici ust, otrplost jezika, hiperakuza, motnje vida, izguba zavesti, tremor, omotičnost, tinitus, disartrija)
	Redki	nevropatija, poškodba perifernega živca, arahnitis, pareza in paraplegija
Očesne bolezni	Redki	diplopija
Srčne bolezni	Pogosti	bradikardija
	Redki	zastoj srca, srčne aritmije
Žilne bolezni	Zelo pogosti	hipotenzija
	Pogosti	hipertenzija
Bolezni dihal	Redki	zavora dihanja
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	slabost
	Pogosti	bruhanje
Bolezni sečil	Pogosti	retenca urina

Pediatrična populacija

Neželeni učinki zdravila so pri otrocih podobni kot pri odraslih, vendar je pri otrocih odkritje zgodnjih znakov toksičnosti lokalnega anestetika lahko težavno, če je blok uporabljen med splošno anestezijo.

4.8.2 Akutna sistemska toksičnost

Sistemske toksične reakcije v prvi vrsti vključujejo delovanje na osrednji živčni in srčnožilni sistem, povzročajo pa jih velike koncentracije lokalnega anestetika v krvi, kar je lahko posledica nenamernega intravaskularnega injiciranja, prevelikega odmerka ali izjemno hitre absorpcije iz področja dobre prekrvavitve (glejte poglavje 4.4). Reakcije osrednjega živčnega sistema so pri vseh lokalnih anestetikih amidnega tipa podobne, medtem ko so reakcije srca bolj odvisne od vrste in količine zdravila.

Toksičnost **osrednjega živčnega sistema** se kaže kot postopni odgovor s simptomi in znaki naraščajoče resnosti neželenega učinka. Prvi simptomi so običajno omotičnost, parestezija v okolici ust, odrevenelost jezika, hiperakuzija, zvonjenje v ušesih in motnje vida. Disartrijska, trzanje mišic ali tremor so bolj resni znaki in so predhodnica generaliziranih krčev. Omenjenih znakov ne smemo zamenjati z nevrotičnim obnašanjem. Sledijo lahko nezavest in krči tipa grand mal, ki lahko trajajo nekaj sekund do nekaj minut. Hipoksija in hiperkapnija se pojavita takoj za krči zaradi povečane mišične aktivnosti skupaj z motnjami dihanja. V hudih primerih se lahko pojavi apneja. Hiperkalemična acidoza, hipokalcemija in hipoksija povečajo in razširijo toksične učinke lokalnih anestetikov.

Okrevanje je posledica prerazporeditve lokalnega anestetika iz osrednjega živčnega sistema in njegove presnove ter izločanja. Okrevanje je hitro, razen takrat, ko je bolnik prejel zelo velik odmerek lokalnega anestetika.

V hudih primerih prevelikega odmerjanja lahko opazimo **toksične učinke na srčnožilni sistem**, ki v splošnem sledijo znakom toksičnosti v osrednjem živčnem sistemu. Pri močno sediranih bolnikih ali bolnikih, ki prejemajo splošni anestetik, so lahko prodromalni simptomi osrednjega živčnega sistema odsotni. Kot posledica velikih sistemskih koncentracij lokalnega anestetika se lahko pojavijo hipotenzija, bradikardija, aritmija in celo srčni zastoj, ki pa se je v redkih primerih pojavil brez prodromalnih učinkov osrednjega živčnega sistema.

Kadar je pri otrocih blok uveden med splošno anestezijo, je zgodnje znake toksičnosti lokalnega anestetika težko opaziti.

4.8.3 Zdravljenje akutne toksičnosti

Če se pojavijo znaki akutne toksičnosti, moramo dajanje lokalnega anestetika takoj prekiniti in simptome osrednjega živčnega sistema (kot so konvulzije, zastoj osrednjega živčnega sistema) takoj zdraviti z ustreznim respiratornim vzdrževanjem in odmerjanjem antikonvulzivnih zdravil.

Če se pojavi zastoj krvnega obtoka (hipotenzija, bradikardija), je treba premisliti o ustreznem zdravljenju z intravenskim dajanjem tekočin, vazokonstriktorjem, učinkovinami z inotropnim delovanjem in/ali lipidno emulzijo. Otrokom je treba dati odmerke, ki ustrezajo starosti in telesni masi.

Če se pojavi zastoj krvnega obtoka, moramo takoj začeti s srčno-pljučnim oživljanjem. Zagotoviti je potrebno optimalno oksigenacijo ter ventilacijo, vzdrževati zadosten krvni obtok in zdraviti acidozo.

Če se pojavi zastoj srca, je za ugoden izid lahko potrebno dolgotrajno oživljanje.

4.9 Preveliko odmerjanje

Nenamerno intravaskularno injiciranje lokalnih anestetikov lahko povzroči takojšnje sistemske toksične reakcije (pojavijo se v nekaj sekundah do nekaj minutah). V primeru prevelikega odmerka se zaradi manjšega povečanja koncentracije lokalnega anestetika v krvi sistemska toksičnost pojavi kasneje (v 15 do 60 minutah po injiciranju) (glejte poglavji 4.8.2 in 4.8.3).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: lokalni anestetiki
Oznaka ATC: N01B B01

Bupivakainijev klorid (Marcaine) je dolgodelujoči lokalni anestetik amidnega tipa z anestetičnim in analgetičnim učinkom. Z velikimi odmerki dosežemo kirurško anestezijo, pri majhnih odmerkih pa pride do senzoričnega bloka (analgezije) z manj izrazitim motoričnim blokom.

Začetek in trajanje lokalnoanestetičnega učinka bupivakaina sta odvisna od odmerka in mesta injiciranja.

Podobno kot drugi lokalni anestetiki tudi bupivakain povzroča reverzibilno blokado prevajanja po živčnih vlaknih s preprečevanjem vstopanja natrijevih ionov skozi celično membrano živčnih vlaken. Lokalni anestetiki amidnega tipa predvidoma delujejo v natrijevih kanalih živčne membrane.

Lokalni anestetiki lahko podobno vplivajo na vzdražljive membrane npr. v možganih in srčni mišici. Če velike količine zdravila hitro pridejo v sistemski krvni obtok, se pojavijo simptomi in znaki toksičnosti, ki izhajajo iz osrednjega živčnega in srčnožilnega sistema.

Toksičnost osrednjega živčnega sistema (glejte poglavje 4.8.2) se običajno pojavi pred srčnožilnimi učinki, saj se vpliv na osrednji živčni sistem pojavi že pri nižjih plazemskih koncentracijah. Neposredni neželeni učinki lokalnega anestetika na srce vključujejo upočasnjeno prevodnost, negativno inotropno delovanje in tudi zastoj srca. Posredni srčnožilni učinki (hipotenzija, bradikardija) se lahko pojavijo pri epiduralni aplikaciji, odvisno od velikosti sočasnega simpatičnega bloka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Bupivakain ima pK_a 8,2, porazdelitveni količnik pa je 346 (25 °C, n-oktanol/fosfatni pufer pH 7,4). Presnovki so farmakološko manj aktivni kot sam bupivakain.

Plazemska koncentracija bupivakaina je odvisna od odmerka, načina dajanja in ožiljenosti na mestu injiciranja.

Pri bupivakainu opazimo popolno in dvofazno absorpcijo iz epiduralnega prostora z razpolovnima dobama 7 minut oziroma 6 ur. Počasna absorpcija je dejavnik, ki omejuje hitrost izločanja bupivakaina, kar pojasnjuje počasnejše izločanje po epiduralni aplikaciji v primerjavi z intravensko.

Presnova in izločanje

Celokupni plazemski očistek bupivakaina je 0,58 l/min, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 73 l, razpolovna doba izločanja 2,7 ure in povprečni jetrni indeks ekstrakcije 0,38 po intravenski aplikaciji. V 96 % se veže na alfa-1-kisli glikoprotein v plazmi. Očistek bupivakaina je skoraj v celoti posledica presnove v jetrih in je bolj občutljiv za spremembe intrinzične aktivnosti jetrnih encimov kot krvnega pretoka v jetrih.

Pri kontinuiranem epiduralnem infundiranju so opazili povečane celokupne plazemske koncentracije, kar je povezano s porastom alfa-1-kislega glikoproteina po operaciji. Koncentracije nevezane oblike, t. j. farmakološko aktivne oblike, so pred operacijo in po njej podobne.

Bupivakain hitro prehaja placento in doseže ravnovesje glede na koncentracijo nevezanega zdravila. Stopnja vezave na beljakovine pri zarodku je manjša kot pri materi, zato je celokupna plazemska koncentracija pri zarodku manjša.

Bupivakain se obsežno presnavlja v jetrih, predvsem z aromatsko hidroksilacijo do 4-hidroksi-bupivakaina ter z N-dealkiliranjem do PPX; obe reakciji potekata ob pomoči P4503A4. Po 24 urah se okoli 1 % bupivakaina izloči nespremenjenega z urinom in približno 5 % kot PPX. Med kontinuirano aplikacijo bupivakaina in po njej sta plazemski koncentraciji PPX in 4-hidroksi-bupivakaina majhni v primerjavi s koncentracijo bupivakaina.

Pri otrocih je farmakokinetika podobna kot pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Klasične študije z bupivakainom glede farmakološke varnosti, toksičnosti po enkratnem in ponavljajočih se odmerkih, vplivov na sposobnost za razmnoževanje, mutagenega potenciala in lokalne toksičnosti niso pokazale tveganja za ljudi, razen tistega, ki ga lahko pričakujemo na osnovi farmakodinamičnega delovanja pri velikih odmerkih bupivakaina (npr. osrednji živčni sistem in kardiotoksičnost).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid (vzdrževalec izotoničnosti)
natrijev hidroksid/klorovodikova kislina za uravnavanje pH na 4,0–6,5
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

Viale iz brezbarvnega stekla (tip I, Ph Eur) z gumijastim zamaškom in aluminijevim pokrovom brez blistra.

V škatli je 5 vial po 20 ml raztopine za injiciranje.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopine ne vsebujejo konzervansov in so namenjene enkratni uporabi. Ostanek raztopine v enoodmerni viali je treba zavreči. Ponovna sterilizacija zdravila Marcaine ni priporočljiva.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

AstraZeneca UK Limited
2 Kindgom Street
London, W2 6BD
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-1786/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJADOVOLJENJA ZA PROMET

7.9.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.3.2013